



# Increased Mean Platelet Volume in Patients with Crimean Congo Hemorrhagic Fever

## Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Hastalarında Artmış Ortalama Trombosit Hacmi

Ortalama Trombosit Hacmi / Ortalama Trombosit Hacmi

Ayşe İnci  
Artvin Devlet Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Artvin, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA) virüsü Bunyaviridae ailesinden Nairovirus grubu içinde sınıflandırılır. Ortalama trombosit hacmi (OTH) trombosit fonksiyon ve aktivasyonun bir göstergesidir. Trombosit aktivitesi ve agregasyon kapasitesi OTH ölçülmesi ile tespit edilebilir. OTH birçok yayınlarda hastalıklar ile ilişkili olan bir parametredir. Bu çalışmada KKKA hastalarında OTH değerlerindeki değişimin retrospektif olarak araştırılması amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma Artvin Devlet Hastanesinde yapılmıştır. Çalışmaya KKKA tanısı konulan 74 olgu ile yaş ve cinsiyet uyumlu 30 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. KKKA hastaları ve sağlıklı grup MPV düzeyleri, trombosit sayıları, yaş, cinsiyet, hemogloblin, beyaz küre sayıları açısından karşılaştırıldı. Verilerin değerlendirilmesi için İstatistik Paketi (SPSS Inc, Chicago, IL, ABD) versiyon 15 sürümü kullanılarak analiz edildi. T-testi veya Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi ve sonuçlar, ortalama  $\pm$  standart sapma olarak ifade edildi. **Bulgular:** Yaş ve cinsiyet açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark yoktu. Ortalama trombosit hacmi KKKA grubunda  $8.98 \pm 1.13$  ve kontrol grubunda  $8.15 \pm 0.53$  idi ve bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ( $p < 0.001$ ). Trombosit sayısı ve lökosit sayısı KKKA hasta grubunda anlamlı olarak daha düşüktü. Toplam beş hasta ile ölüm oranının % 6.8 olduğu belirlendi. **Tartışma:** Sonuç olarak, bu çalışma OTH değerinin KKKA hastalarında artmış olduğunu göstermiştir. MPV birlikte diğer parametreler KKKA için düşük maliyetli bir göstergesi olabilir. Bu konuda daha fazla hasta sayılarını içeren çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

### Anahtar Kelimeler

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi; Ortalama Trombosit Hacmi; Trombositopeni

### Abstract

**Aim:** The Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHFV) is classified within the Nairovirus genus in the Bunyaviridae family. Mean platelet volume (MPV) is a biomarker of platelet function and activity. Platelet activity and aggregation capacity can be determined by measuring mean platelet volume (MPV). MPV is a parameter that has been associated with the diseases in many publications. The aim of this study is to investigate the change in the MPV values in patients with CCHF. **Material and Method:** The study was designed in the Artvin State Hospital. We recruited 74 patients with CCHF. Thirty healthy individuals were included as a control group whom were age and gender matched with CCHF patients. We compared the levels of MPV, platelet counts, age, gender, hemoglobin, white blood cell between CCHF patients with (and) healthy individuals. Data were analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) version 15. The t-test or Mann-Whitney U test was used. Level of statistical significance was considered  $p < 0.05$  and the results were presented as mean  $\pm$  standard deviation. **Results:** There was no significant difference between the patients and controls in terms of age and gender. The mean platelet volume was  $8.98 \pm 1.13$  in CCHF group and  $8.15 \pm 0.53$  in the control group. There was a statistically significant difference between the groups ( $p < 0.001$ ). Platelet counts and leucocyte were significantly lower in the CCHF group. Five patients died, thus the fatality rate was 6.8%. **Discussion:** In conclusion, the present study demonstrated that MPV is increased in CCHF. MPV may be a low-cost indicator for CCHF when together with other parameters. We think that further studies with higher number of patients are required in the future.

### Keywords

Crimean Congo Hemorrhagic Fever; Mean Platelet Volume; Thrombocytopeni

## Giriş

KKKA ölümcül olabilen, virüsler tarafından oluşturulan, ateş ve kanama ile seyreden bir klinik sendromdur. Bu hastalıkta ishal, eklem ve kas ağrıları, başağrısı gibi belirtiler görülebilmektedir. Bu hastalık için özellikle hayvancılık yapanlar, hasta hayvanlarla teması olanlar risk altındadır. Bununla birlikte hasta kişilerle temas sonucu nazokomiyal bulaş da olmaktadır [1].

Özellikle son yıllarda kene ile bulaşan hastalıklardan biri olan KKKA ölümcül bir hastalık olmasından dolayı dikkat çekmektedir [2].

KKKA, etkeni Bunyaviridea ailesi içinde yer alan virüsün neden olduğu bir hastalıktır. Asya, Afrika, Ortadoğu ve Doğu Avrupa bölgelerinde bulunan ülkelerden bildirilmiş olan bu hastalık 2002 yılından itibaren Türkiye'de de görülmektedir. Hastalığın özellikle sık görülmekte olduğu bölgelerde erken dönemde tanınması hem önlemlerin alınması hem de tedavi sürecinin gecikmeden başlanabilmesi açısından oldukça önemlidir [3].

Ülkemizde 2003 yılı itibarıyla Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan genelge ile vakaların bildirim zorunlu hale getirilmiştir [4]. Enfeksiyonun laboratuvar tanısı kan veya vücut sıvısı örneklerinde viral nükleik asitin gerçek zamanlı(real time) revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu(RT-PCR) ile gösterilmesi veya enzyem-linked immunosorbent assay (ELİSA) ile Ig M pozitifliğinin ya da IgG serokonversiyonunun saptanması aracılığı ile yapılmaktadır [5].

Özellikle son yıllarda OTH'nin Ailevi Akdeniz ateşi, irritabl barsak sendromu, KKKA, pulmoner hidatik kist, kronik hepatit C(KHC), akut pankreatit, akut apandisit, tüberküloz gibi hastalıklarda klinik önemi ile ilgili yapılmış bir çok çalışma bulunmaktadır [ 6-12] Bu çalışmada amacımız ortalama trombosit hacmi ve KKKA arasındaki ilişkiyi belirlemektir.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Ocak 2011-Aralık 2013 tarihleri arasında ilimizde KKKA tanısı konulan 74 olgu retrospektif olarak bilgisayar kayıtları incelenerek değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri ve OTH, trombosit sayısı, hemoglobin, lökosit sayısı değerleri kaydedildi.

Bu olguların tanıları kan örneklerinde çalışılan Enzyem-linked immunosorbent assay ELISA ve/veya PCR testleri ile konuldu. ELISA ile KKKA virüsü İmmünglobulin Ig M ve IgG antikorlarına, Real-Time PCR ile KKKA virüsü RNA'sına bakılarak tanı konulmuştu.

Hemogram K-EDTA' lı tüplere kan alınarak (Mindray BC-5800,China) ile ölçüldü. OTH referans aralığı 6,5–12 fL, trombosit sayısı 100.000-400.000/mm<sup>3</sup> olarak, lökosit sayısı için 4000-10000/mm<sup>3</sup>,hemoglobin için 11-16 g/dL referans aralığı olarak alındı.

İstatistiksel değerlendirme olarak SPSS 15.0 (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc., Chicago,IL, USA) programında t-testi veya Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi için p<0.05 kabul edildi ve bulgular ortalama±standart sapma şeklinde gösterildi.

## Bulgular

Bu çalışmaya 38'i erkek, 36'sı kadın ve yaş ortalaması 44.07±18.52 olan 74 KKKA hastası ve 18'i erkek 12'si kadın yaş ortalaması 45.00±16.35 olan 30 kişiden oluşan kontrol grubu

alındı. Yaş ve cinsiyet açısından iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu.

Bu iki grup arasında hemoglobin ortalama değerleri açısından farklılık saptanmazken OTH, trombosit sayısı ve lökosit değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü ( Tablo 1).

Toplam beş hasta ile ölüm oranının % 6.8 olduğu belirlendi. Bununla birlikte sayımız az olsa da fatal ve nonfatal olan olgular arasında yaş, cinsiyet, hemoglobin, lökosit ve OTH değerleri açısından fark saptanmazken platelet sayısının nonfatal grupta 101.79±63.51, fatal grupta 35.20±10.42 olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir.(p=0.005)

Tablo 1. KKKA ve kontrol grubu laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Hasta(n:74)	Kontrol(n:30)	p
Yaş ortalaması	44.07±18.52	45.00±16.35	>0.05
Cinsiyet (erkek/kadın)	38/36	18/12	>0.05
Hemoglobin(g/dl)	13.46±1.52	13.88±1.70	>0.05
Lökosit (mm <sup>3</sup> )	3253.84±2046.85	7076.67±1574.07	<0.001
Platelet (mm <sup>3</sup> )	97.23±63.61	215.40±44.75	<0.001
OTH(fL)	8.98±1.13	8.15±0.53	<0.001

## Tartışma

KKKA ölümcül seyredebilen kene kaynaklı geniş bir coğrafi dağılıma sahip viral bir hastalıktır. Enfeksiyon KKKA enfeksiyonlu hasta ile temas ettikten sonra, enfekte kenelerin ezilmesi, kene ısırıkları ile enfekte insan veya viremik çiftlik hayvanlarının kan veya dokularına temas ile bulaşabilmektedir. Klinik olarak yaygın kanamalar, halsizlik ve ateş ile karakterize bir dramatik ilerleme göstermektedir. Bu hastalarda karaciğer enzimleri, kreatinin fosfokinaz ve laktat dehidrogenaz düzeyleri yükselmekte ve endotel enfeksiyonu önemli bir patojenik rolü oynamaktadır [13]. Trombositler hemoeostazdaki rolleri yanında antimikrobiyal konak savunmasında enflamasyon ve doku onarımında da aktif rol almaktadır. Akut viral ve bakteriyel enfeksiyonlar megakaryopoesisi inhibe edebilmektedir. Ancak, kronik iltihap genellikle reaktif trombositoz ile ilişkilidir [14].

Çalışmamızda erkek oranı % 51.4 ve yaş ortalamasının 44.07±18.52 olduğu belirlenmiştir. KKKA hastaları ile yapılan çalışmalara bakıldığında sırasıyla erkek oranının % 52.6, %45.7, %51, ve yaş ortalamalarının 51.7±17.6, 46.88 ± 2.05, 47±16, olduğu görülmüştür [7,15,16].

.KKKA hastalarının hematolojik bulgularına bakıldığında lökosit sayısı, trombosit sayısının kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük olduğu ve OTH değerinin kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu görülmüştür.

Çevik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama trombosit sayısı nonfatal olanlarda 47.569 mm<sup>3</sup> ve fatal olanlarda 2.636 bulunmuş ve bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir(p=0.003) [17].

Bakır ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama trombosit sayısı 53 mm<sup>3</sup>, lökosit sayısı ortalaması 2.4 mm<sup>3</sup> olarak belirlenmiş ve yine aynı çalışmada platelet ve lökosit sayısı fatal ve nonfatal olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür [18].

Yine ülkemizden Engin ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma-

da olguların lökosit ortalaması 2200 iken platelet sayısı 62000 mm<sup>3</sup> olarak belirlenmiştir [19].

OTH birçok yayında hastalıklarla ilişkilendirilmiş bir parametredir. (normal değer:6.5-12fl) OTH ile hastalıklar arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yapılmış çalışmalarda değişik sonuçlar çıkmıştır. Bu çalışmalara bakıldığında OTH değeri KKKA hastalığında, pulmoner hidatik kist, Kronik hepatit C(KHC), Myocard enfarktüsü(MI) ve Kronik hepatit B(KHB) hastalarında yüksek bulunurken; Ülseratif kolit, ankilozan spondilit, romatoid artrit, akut pankreatit, akut apandisit hastalarında düşük olduğu bildirilmiştir. Konuyla ilgili yapılmış bazı çalışmaların sonucu tablo2 de görülmektedir. [7-11,20-23].

Tablo 2. Daha önce konuyla ilgili yapılmış çalışmalardaki OTH değerleri tablo da görülmektedir.

Çalışma	Hasta grubu	OTH
Ekiz ve ark. [7].	Kırım Kongo Kanamalı Ateşi	8.63±1.23
Küçükbayrak ve ark. [8].	Pulmoner Hidatik Kist	8.07±0.83
Karaman ve ark. [9].	Kronik Hepatit C	9.10±1.31
Beyazıt ve ark[10].	Akut pankreatit	8.06±0.71
Tozkoparan ve ark[12].	Pulmoner tüberküloz	10.05±2.36
Alagözlü ve ark [20].	Miyokard enfarktüsü	8.04±0.14
Turhan ve ark. [21].	Kronik Hepatit B	8.8±1.2
Qadri ve ark[24].	HIV	8.66
Renshaw ve ark[25].	RSV	9.7±0.8
İnci ve ark[26].	Kronik Hepatit B	8.95±0.50

RSV: Respiratuar Sinsiyal Virüs  
HIV: Human immunodeficiency virus

Konuyla ilgili literatüre bakıldığında Ekiz ve arkadaşlarının 78 hasta ile yapılmış çalışmasında KKKA hastalarında belirgin trombositopeni olduğu ve OTH değerlerinin kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu belirlenmiştir[7].

Sonuç olarak yapmış olduğumuz çalışmada OTH değerleri KKKA hastalarında yüksek olduğu belirlenmiştir. Sonuç olarak KKKA tanısında diğer belirteçlerle birlikte OTH yararlı bir belirteç olabilir. Ancak konuyla ilgili daha geniş hasta sayısı ile yapılmış çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

### Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

### Kaynaklar

- Elaldı N. Kırım Kongo Hemorajik Ateş Epidemiyolojisi. C.Ü.Tıp Fakültesi Dergisi 2004;26(4):185-90.
- Kaygusuz S.Kırkkale-Kızılırmak Havzasındaki Kenelerin Epidemiyolojik Durumunu Belirten Ön Çalışma. KÜ Tıp fak Derg 2008;10(1):1-4.
- Yılmaz GR, Buzgan T, Çevik MA, Safran A,Torunoğlu MA, Kulaç E. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi hastalığı konusunda sağlık personelinin bilgi düzeyinin değerlendirilmesi. Flora Dergisi 2009;14(1):27-35.
- Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. 2003. B100TSH0110002.
- Uyar Y,Çarhan A, Albayrak N, Altaş AB.2008 Yılı Kırım Kongo kanamalı ateşi olgularının laboratuvar tanısında PCR ve ELİSA IgM sonuçlarının irdelenmesi. Mikrobiyol Bul 2010;44(1):57-64.
- Topal F, Topal FE, Akbulut S. Ailesel akdeniz ateşi ve örritabl barsak sendromunun ayırıcı tanısında ortalama platelet hacminin rolü. Sakarya Med J 2012;2(4):186-9.
- Ekiz F, Gürbüz Y, Başar Ö, Aytekin G, Ekiz Ö, Sentürk ÇS, et al. Mean platelet volume in the diagnosis and prognosis oc Crimian Congo hemorrhagic fever. Clin Appl Thromb Hemost 2013;19(4):444-4.
- Küçükbayrak A, Oz G, Fındık G, Karaoğlanoğlu N, Kaya S, Taştepe I, et al. Evaluation of platelet parameters in patients with pulmonary hydatid cyst. Mediterr J He-

matol Infect Dis 2010;14(1) doi: 10.4084/MJHID.2010.006.

- Karaman H, Karakükcü Ç, Karaman A, Kayman T, Yalçın S, Taşdemir AE. et al. Mean platelet volume as a fibrosis marker in patients with chronic hepatitis C.Turkish Journal of Medical Sciences 2013;(1):39-45.
- Beyazıt Y, Sayilir A, Torun S, Suvak B, Yesil Y, Purnak T.et al. Mean platelet volume asan indicator of disease severity in patients with acute pancreatitis. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2012;36(2):162-8.
- Albayrak Y, Albayrak A, Albayrak F, Yıldırım R, Aylu B, Uyanık A. et al. Mean platelet volume: a new predictor in confirming acute appendicitis diagnosis. Clin Appl Thromb Hemost 2011;17(4):362-6.
- Tozkoparan E, Deniz O, Ucar E, Bilgic H, Ekiz K. Changes in platelet count and indices in pulmonary tuberculosis. Clin Chem Lab Med 2007;45(8):1009-13.
- Ergönül O. Crimean-Congo haemorrhagic fever. Lancet Infect Dis 2006 ;6(4):203-14.
- Fitzgerald JR, Foster TJ, Cox D. The interaction of bacterial pathogens with platelets. Nat Rev Microbiol 2006;4(6):445-57.
- Duran A, Küçükbayrak A, Ocak T, Hakyemez N, Taş T, Karadağ M, et al. Evaluation of patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever in Bolu, Turkey. Afr Health Sci 2013;13(2):233-42.
- Dokuzoguz B, Celikbas AK, Gök ŞE, Baykam N, Eroglu MN, Ergönül Ö. Severity scoring index for Crimean-Congo hemorrhagic fever and the impact of ribavirin and corticosteroids on fatality. Clin Infect Dis 2013;57(9):1270-4.
- Cevik MA, Erbay A, Bodur H, Gülderen E, Baştuğ A, Kubar A, et al. Clinical and laboratory features of Crimean-Congo hemorrhagic fever: predictors of fatality. Int J Infect Dis 2008;12(4):374-9.
- Bakir M, Ugurlu M, Dokuzoguz B, Bodur H, Tasyaran MA, Vahaboglu H. Turkish CCHF Study Group. Crimean-Congo haemorrhagic fever outbreak in Middle Anatolia: a multicentre study of clinical features and outcome measures. J Med Microbiol 2005;54(4):385-9.
- Öztürk Engin D, Şengöz Önan A,Erdem Ö,Ceran N,Altındaş J,Özyürek S, et al. Kırım Kongo kanamalı ateş:sekiz olgunun değerlendirilmesi. Önfeksiyon Dergisi 2209;23(3):105-8.
- Alagözlü H, Sezer N, Yıldırım B. Myokard infarktüsü ve iskemik inmeli hastalarda ortalama trombosit hacmi. C.U. Tıp Fakültesi Dergisi 2000;22(3):149-52.
- Turhan O, Coban E, Inan D, Yalcin AN.Increased mean platelet volume in chronic hepatitis B patients with inactive disease. Med Sci Monit 2010;16(4):202-5.
- Yüksel O, Helvacı K, Başar O, Köklü S, Caner S, Helvacı N, et al. An overlooked indicator of disease activity in ulcerative colitis: mean platelet volume. Platelets 2009;20(4):277-81
- Kısacık B, Tufan A, Kalyoncu U, Karadağ O, Akdoğan A, Ozturk MA, et al. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine 2008;75(3):291-4.
- Qadri S, Holman S, Dehovitz J, Crystal H, Minkoff H, Lazar JM. Mean platelet volume is decreased in HIV-infected women. HIV Med 2013;14(9):549-55.
- Renshaw AA, Drago B, Toraya N, Gould EW. Respiratory syncytial virus infection is strongly correlated with decreased mean platelet volume. Int J Infect Dis 2013;17(9):678-80.
- Önci A, Erus S. Kronik HBV Önfeksiyonlu Olgularda Ortalama Trombosit Hacmi. J Clin Anal Med 2013; DOI: 10.4328/JCAM.2139.